

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Über den Nachweis antinukleärer Serumfaktoren bei chronischer Polyarthrits und anderen Bindegewebskrankheiten

(Zugleich ein Beitrag zur Methodik)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Hans Kulke

aus Schwabach

1962

Dekan: Professor Dr. med. G. Hegemann

Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 5. 1962



Über den Nachweis antinukleärer Serumfaktoren bei chronischer Polyarthritits und anderen Bindegewebskrankheiten*

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

F. SCHEIFFARTH, W. FRENGER und H. KULKE

Die Lupus erythematoses-(LE)-Zelle ist auf Grund von Feststellungen verschiedener Autoren (12, 18, 24, 25) als morphologischer Ausdruck der Wirkung eines antinukleären Faktors, des LE-Serum-Faktors, zu betrachten. Diese Erkenntnis verlieh den Untersuchungen mit Zellkernsubstanzen beim Lupus erythematoses disseminatus (LED) und bei verwandten Erkrankungen besondere Impulse. Es gelang hier, weitere antinukleäre Faktoren nachzuweisen, die offenbar Antikörper-Eigenschaften besitzen. Auch bei der chronischen Polyarthritits (cP), insbesondere der primär chronischen Polyarthritits (pcP), konnte man in jüngerer Zeit LE-Zellen beobachten (7, 19, 15, 21); andererseits zeigte sich, daß der bei chronischer Polyarthritits vorhandene Rheumafaktor auch bei den Kollagenkrankheiten, wenn auch weniger häufig, festzu-

* Herrn Prof. Dr. H. Schmidt zum 80. Geburtstag

stellen ist (7, 11, 19). Es war daher naheliegend, zu untersuchen, inwieweit auch bei chronischer Polyarthrit neben dem LE-Faktor weitere antinukleäre Faktoren im Serum vorhanden sind, wie man sie beim Lupus erythematodes disseminatus in besonders hohem Prozentsatz, in geringerem Ausmaß auch bei weiteren sogenannten Kollagenosen (Dermatomyositis, progressive Sklerodermie, Periarteriitis nodosa) in den vergangenen Jahren nachweisen konnte (6). Unter den bisher bekannten Antikernfaktoren im Serum sind außer dem LE-Faktor im wesentlichen der Desoxyribonukleinsäure (DNS)-, der Nukleoprotein (NP)- und Histon-Faktor anzuführen. Diese Faktoren treten mit DNS, NP bzw. Zellkernhistonen in eine spezifische Reaktion, weshalb diese Substanzen als das zugehörige Antigen angesehen werden (4, 25).

In den eigenen Untersuchungen stand außerdem zur Frage, ob neben dem Antiglobulinkonsumptionstest, der ja keine spezifische Reaktion darstellt, weitere Agglutinationsmethoden, bei denen antigene Substrate an Trägerpartikel wie Erythrozyten und Latex adsorbiert werden, für den Nachweis antinukleärer Faktoren brauchbar sind. Die Untersuchungen wurden an Kranken mit chronischer Polyarthrit*, daneben — soweit verfügbar — auch bei weiteren Bindegewebskrankheiten vorgenommen. Es sollte gezeigt werden, ob und in welchem Ausmaß Antikernfaktoren bei dieser und bei den verwandten Krankheiten vorhanden sind. Gleichzeitig wurde bei der chronischen Polyarthrit das Vorkommen von LE-Zellen untersucht.

Material und Methodik

Antigene

1. Desoxyribonukleinsäure (DNS, niedermolekular vom Hering),
2. Nukleoproteide (NP, bereits an Latex adsorbiert),
3. γ -Globulin (an Latex adsorbiert),
4. Polystyren-Latex.

* primär und sekundär chronische Polyarthrit

Immunseren

Verwendung menschlicher Seren von stationären Kranken mit primär und sekundär chronischer Polyarthrit und anderen Bindegewebskrankheiten. Die Seren wurden nach Blutentnahme durch Trennung vom Blutkuchen gewonnen und verarbeitet oder eingefroren. Seren von Patienten mit anderen Erkrankungen dienten als Kontrolle.

Antikörpernachweise

1. Passive Hämagglutination nach Boyden

In Untersuchungen von Miescher und Strässle (21), Lee und Epstein (17), Godman und Bowser (10) sowie nach eigenen Erfahrungen (9, 13) hat sich diese Methode zum Nachweis von Antikernfaktoren als brauchbar erwiesen. Für diesen Zweck werden antigene Substanzen, hier also DNS, an tannierte Erythrozyten adsorbiert; im spezifischen Antiserum kommen diese zur Agglutination. Der Ausfall der Reaktion, d. h. die Intensität der Hämagglutination, wurde in der Antigenverdünnungsreihe makroskopisch beurteilt. Hinsichtlich technischer Einzelheiten wird auf die Literatur verwiesen (2, 13, 23).

2. Latex-DNS-Fixationstest

In Parallele zur passiven Hämagglutination wurde DNS an Latexpartikel adsorbiert und nach Zufügung des zu untersuchenden Serums auf Agglutination geprüft. Bezüglich methodischer Einzelheiten hielten wir uns an die Technik der Latex-Fixation nach Singer und Plotz (26) sowie Christian et al. (5). Die Beurteilung des Reaktionsausfalles wurde auch hier makroskopisch vorgenommen.

3. Latex-Nukleoprotein-Schnelltest auf Objektträger

Hierbei wurde das bereits kommerziell vorhandene Latex-Nukleoprotein mit einer Gruppe von Seren oben genannter Krankheiten zusammengebracht und der Reaktionsausfall makroskopisch festgestellt. Die Seren wurden unverdünnt verwendet.

4. Latex- γ -Globulin-Fixationstest

Diese Technik wurde in der von Singer und Plotz (26) beschriebenen Weise vorgenommen; ihre Einzelheiten dürfen

als bekannt vorausgesetzt werden. Als „positiv“ wurde die Agglutination ab einer Serumverdünnungsstufe von 1 : 20 gewertet.

. L E - P h ä n o m e n

Das Blut einer Anzahl von Fällen mit chronischer Polyarthrits wurde auf ein LE-Phänomen geprüft. Nach Inkubation des entnommenen Nativblutes bei 37° C wurde der Blutkuchen aufgebrochen, durch eine feine Gaze getrieben und die dabei gewonnene zellreiche Suspension neuerlich bei 37° C inkubiert. Nach Gewinnung der Leukozytenschicht wurden Ausstriche hergestellt, die in üblicher Weise eine Färbung erfuhren.

Ergebnisse

I

Nach Inkubation der mit DNS beladenen Erythrozyten und von Latex mit den Seren von Kranken mit chronischer Polyarthrits oder mit sogenannten Kollagenosen wurden die in Tabelle 1 angeführten Ergebnisse erzielt. Diese zeigen, daß bei den Kollagenosen, vor allem mit der Latex Fixation, in höherem Prozentsatz Anti-DNS-Faktoren als bei der chronischen Polyarthrits nachweisbar waren. Nur in der Hälfte der Fälle konnte ein übereinstimmender Ausfall beider Reaktionen festgestellt werden. Immerhin fanden sich auch bei der chron. Polyarthrits in knapp der Hälfte der Fälle antinukleäre Serumfaktoren.

T a b. 1 : Positive Ergebnisse mit DNS

Erkrankung	Fallzahl	Pass. Häm-agglutination		Latexfixation		Übereinstimmung Hämaggl.-Latex (pos. + neg.) Zahl
		Zahl	%	Zahl	%	
1. Chron. Polyarthrits	48	23	47,9	22	45,8	23
2. Kollagenose	8	5	62,5	6	75,0	5

II

Das Blut von 17 Kranken mit chronischer Polyarthrits wurde auf ein LE-Phänomen untersucht. Es zeigte sich, daß in 2 Fällen solche LE-Zellen vereinzelt vorhanden waren (Tabelle 2). Diese beiden Kranken wiesen eine relativ hohe BKS sowie einen relativ hohen Latex- γ -Globulin-Agglutinititer auf. Ein LED war nicht anzunehmen. In einem weiteren Fall waren einzelne, nicht ausgesprochen typische LE-Zellen nachweisbar.

T a b. 2 : LE-Phänomen bei chronischer Polyarthrits

Name	LE-Zelle	Latex-fixation	BKS	Bemerkungen
J., M.	$\emptyset$	1 : 320	19/46	
Sch., H.	+ (vereinz.)	1 : 320	65/96	Im Harn
Sch., R.	$\emptyset$	1 : 160	26/57	vereinz. Ery.
E., K.	$\emptyset$	1 : 320	12/29	
D., J.	+ (vereinz.)	1 : 320	63/95	Vereinz. Ery.
G., M.	(+)	1 : 320	105/123	Ubg. +
K., Ch.	$\emptyset$	1 : 160	66/89	
H., R.	$\emptyset$	$\emptyset$	35/55	
D., G.	$\emptyset$	1 : 20	8/22	
V., T.	$\emptyset$	$\emptyset$	22/58	
W., R.	$\emptyset$	1 : 40	24/48	
Sch., P.	$\emptyset$	1 : 160	103/126	
K., A.	$\emptyset$	1 : 80	113/121	
W., R.	$\emptyset$	1 : 80	17/41	
St., J.	$\emptyset$	1 : 640	60/95	
W., K.	$\emptyset$	1 : 20	36/58	
F., A.	$\emptyset$	1 : 80	12/30	

III

Der bei chron. Polyarthrits gleichzeitig ausgeführte Latex- γ -Globulin-Fixationstest ergab bei 32 Kranken, d. h. in 66,6 %, ein positives Resultat. Wie Tabelle 3 im einzelnen zeigt, waren hierunter 15 Seren mit positiver DNS-Hämagglutination und 16 Seren mit positiver DNS-Latex-Fixation. Beziehungen zwischen dem Titerausfall

im Latextest und dem Vorkommen antinukleärer Faktoren waren nicht festzustellen.

T a b. 3

Nr.	Latex- γ -Globulin-Fixation (Titer)	Ergebnisse mit DNS	
		Pass. Hämagglutination	Latexfixation
1	1 : 320	$\emptyset$	$\emptyset$
2	1 : 20	$\emptyset$	+
3	1 : 80	$\emptyset$	$\emptyset$
4	1 : 40	$\emptyset$	$\emptyset$
5	1 : 80	$\emptyset$	+
6	1 : 80	$\emptyset$	$\emptyset$
7	1 : 80	+	+
8	1 : 80	+	$\emptyset$
9	1 : 160	$\emptyset$	+
10	1 : 80	+	+
11	1 : 160	+	$\emptyset$
12	1 : 160	+	$\emptyset$
13	1 : 80	+	$\emptyset$
14	1 : 20	+	$\emptyset$
15	1 : 160	$\emptyset$	$\emptyset$
16	1 : 160	+	+
17	1 : 160	$\emptyset$	$\emptyset$
18	1 : 160	+	$\emptyset$
19	1 : 160	$\emptyset$	+
20	1 : 180	+	+
21	1 : 20	+	+
22	1 : 80	$\emptyset$	+
23	1 : 20	$\emptyset$	$\emptyset$
24	1 : 40	$\emptyset$	+
25	1 : 320	$\emptyset$	+
26	1 : 160	+	+
27	1 : 320	+	+
28	1 : 80	$\emptyset$	+
29	1 : 640	+	$\emptyset$
30	1 : 20	$\emptyset$	$\emptyset$
31	1 : 160	+	+
32	1 : 20	$\emptyset$	$\emptyset$

IV

Neben der Prüfung der Seren auf Anti-DNS-Faktoren wurde mit Hilfe eines kommerziellen Nukleoprotein-Latex* bei einer Anzahl von Fällen von Kollagenosen und chronischer Polyarthrit in einem sogenannten Schnelltest auf Nukleoprotein-Antifaktoren untersucht. Während sich bei der chronischen Polyarthrit nur in einem einzigen Fall unter insgesamt 16 ein leicht positives Ergebnis feststellen ließ, war dies unter den sogenannten Kollagenosen (insgesamt 7 Fälle) bei zweien der Fall. Diese betrafen jeweils einen Lupus erythematodes dissemina-

T a b. 4 : Nukleoprotein-Latex-(Objektträger)-Test

Nr.	Diagnose	NP-Test	Titer
1	Lupus eryth. diss.	Ø	
2	"	++	1 : 4
3	"	++	1 : 2
4	"	Ø	
5	"	Ø	
6	Periarteriitis nodosa	Ø	
7	Progr. Sklerodermie	Ø	
8	chron. Polyarthrit	(+)	
9	"	Ø	
10	"	Ø	
11	"	Ø	
12	"	Ø	
13	"	Ø	
14	"	Ø	
15	"	Ø	
16	"	Ø	
17	"	Ø	
18	"	Ø	
19	"	Ø	
20	"	Ø	
21	"	Ø	
22	"	Ø	
23	"	Ø	

tus. Sie wiesen jedoch nur einen niedrigen Agglutininintiter auf (Tab. 4).

Diskussion

Die Existenz von antinukleären Serumfaktoren bei chronischer Polyarthrititis und verwandten Krankheitsbildern ist in jüngster Zeit von verschiedenen Autoren bewiesen worden (1, 5, 6, 7, 8, 17, 19, 22). Bei diesen Faktoren handelt es sich neben dem LE-Faktor um den DNS-, Nukleoprotein- und Histon-Faktor, die γ -Globuline darstellen. Ihre serologischen Eigenschaften und die experimentellen Untersuchungsergebnisse lassen darauf schließen, daß sie den Charakter eines Immunantikörpers haben. Sie gleichen den nach Sensibilisierung mit DNS und NP festzustellenden spezifischen Antikörpern (13, 20). Ihr Nachweis wird auf verschiedene Weise geführt: In der Hauptsache dienen dazu Agglutinationsmethoden (Antiglobulinkonsumptionstest, Latextest, pass. Hämagglutination), die Komplementfixation und fluoreszenz-serologische Techniken (1, 3, 5, 7, 9, 10, 17, 21, 22). Dementsprechend sind die Ergebnisse der einzelnen Untersucher sehr unterschiedlich. Für die chronische Polyarthrititis schwankt der Prozentsatz des Nachweises antinukleärer Faktoren zwischen 22% (Fessel) und 65% (Alexander et al.), wobei man allerdings darüberhinaus berücksichtigen muß, daß auch eine verschiedene große Klientel zur Untersuchung gelangte. Die eigenen Ergebnisse bei der chronischen Polyarthrititis ließen in knapp der Hälfte der Fälle, ebenfalls also in einem relativ hohen Prozentsatz, einen Antikernfaktor erkennen. Dabei wurden als Nachweismethoden die passive Hämagglutination sowie die Latex-Fixation mit der Adsorption von DNS verwandt. Die passive Hämagglutination hat sich inzwischen auf Grund der Ergebnisse von Lee und Epstein (17) sowie Godman und Bowser (10) ebenso bewährt wie der Antihumanglobulinkonsumptionstest nach Steffen, eine Technik, die besonders von

* Travenol International, München

Miescher und Strässle sowie Dörner et al. (7, 19, 20) benutzt wurde. Auf Grund der Technik ist es wahrscheinlich, daß mit der passiven Hämagglutination ebenso wie beim Antihumanglobulin-Konsumptionstest auch inklumpete Anti-DNS-Faktoren nachgewiesen werden können, was mit dem Latextest nicht möglich ist. Vergleicht man die Ergebnisse beider Methoden, DNS-Latexfixation und passive Hämagglutination, so muß man feststellen, daß nur in der Hälfte obiger Krankheitsfälle eine Übereinstimmung im Ausfall erzielt werden konnte (Tab. 3). Diese Divergenz macht es fraglich, ob mit beiden Methoden der gleiche Faktor nachgewiesen wird; teilweise kann ihre Ursache auch in einer Unvollständigkeit der Antikörper liegen.

Für die Kollagenkrankheiten, worunter sich in der Hauptsache LE-Fälle befinden, ergab sich neben der größeren Häufigkeit solcher Antikörper eher ein gleichartiger Reaktionsausfall beider Methoden (in 5 von 8 Fällen); antinukleäre Faktoren waren hierbei besonders mit der Latexfixation nachzuweisen.

Für die Reaktion mit Nukleoprotein haben Dörner et al. (7) weniger häufig positive Ergebnisse erhalten; sie lagen für die chronische Polyarthritis bei 29,7%, für den LE bei 67,5%. Dagegen konnten Alexander et al. (1) an insgesamt 1116 Seren bei der chronischen Polyarthritis in 65%, beim LE in 100% und bei den weiteren Kollagenkrankheiten in etwa 50% Antikernfaktoren nachweisen. Aber auch in 4% der Fälle von Gesunden war ein solcher Faktor vorhanden. Hier diente zum Nachweis eine Objektträgermethode unter Verwendung von fluoresziertem Antihumanglobulin, Leukozyten und Krankenserum. Sucht man unter den eigenen Fällen nach Beziehungen der aufgezeigten Antikernfaktoren zum Rheumafaktor, so läßt sich zeigen (Tab. 3), daß Antikernfaktoren häufiger mit dem Rheumafaktor, gemessen an einem positiven Latex- γ -Globulin-Fixationstest, als ohne diesen einhergehen. Diese Tatsachen werden durch weitere eigene Untersuchungsergebnisse unterstri-

chen. Danach kann tierexperimentell durch Applikation von DNS oder Nukleoprotein neben einer spezifischen Antikörperbildung auch ein Agglutinationstiter für Latex- γ -Globulin induziert werden (13, 14).

Der Latextest mit adsorbiertem Nukleoprotein ist neuerdings auch in Form eines Objektträgertestes ohne größere Vorbereitungen ausführbar. Wie bisherige eigene Ergebnisse zeigen (Tab. 4), war mit dieser Technik im Gegensatz zum Röhrchen-Verdünnungstest mit Latex-DNS bei den sogenannten Kollagenosen nur in 2 von 7 Fällen ein deutlich positives, bei der chronischen Polyarthritis lediglich in einem von 16 Fällen, ein gering positives Ergebnis zu erkennen. Offenbar ist seine Empfindlichkeit relativ gering oder aber das adsorbierte Nukleoprotein ist nicht in ausreichendem Maße konservierbar. Bei beiden positiven Fällen handelte es sich um das Serum perakut verlaufender Lupus erythematodes-Fälle.

Bei der chronischen Polyarthritis wurde das Blut von 17 Kranken auf LE-Zellen untersucht (Tab. 2). Dabei wiesen nur zwei Patienten vereinzelte LE-Zellen auf; dies entspricht 10% der Fälle, eine Zahl, die auch in annähernd gleicher Höhe von D ö r n e r et al. (7) für die chronische Polyarthritis angegeben wird. Bemerkenswerterweise handelte es sich bei diesen Fällen um besonders schwere Erkrankungsformen; sichere Hinweise für einen LED waren nicht gegeben. Diese, wie auch andere serologische Untersuchungsergebnisse bei der chronischen Polyarthritis zeigen, daß eine Verwandtschaft oder gar Identität verschiedener γ -Globulin-Komponenten des Serums von Kranken mit chronischer Polyarthritis und anderen Kollagenosen besteht. Neben morphologischen und klinischen Gemeinsamkeiten läßt somit auch das Vorkommen der angeführten Serumsubstanzen bei beiden Krankheitsgruppen auf eine gewisse Verwandtschaft der chronischen Polyarthritis mit den sogenannten Kollagenosen, insbesondere mit dem LED schließen (1, 11, 15, 16, 24, 27), zumal auch hier der Rheumafaktor relativ häufig nachzuweisen ist. Die Antikernfaktoren sind jedoch nicht iden-

tisch mit diesem, im Latex- γ -Globulin-Fixationstest nachgewiesenen Faktor. Der Existenz serologischer Faktoren kommt für die Bindegewebskrankheiten eine klinisch-diagnostische Bedeutung zu. Weitergehende Schlüsse, so vor allem auf eine gleichartige Ätiopathogenese von chronischer Polyarthrit und den übrigen Kollagenkrankheiten, hieraus zu ziehen, erscheint trotz der angeführten Gemeinsamkeiten verfrüht (14). Es fehlen bisher auch exakte Beweise für eine Verknüpfung dieser serologischen Faktoren mit einer besonderen pathogenetischen Deutung, nämlich der Autosensibilisierung und ihren gewebsschädigenden Folgen (14).

Zusammenfassung

Antinukleäre Serumfaktoren, die unter Verwendung einer an Erythrozyten und Latex adsorbierten DNS nachgewiesen wurden, waren bei den Kollagenosen vor allem mit der Latexfixation, in hohem Prozentsatz feststellbar. Sie fanden sich bei der chronischen Polyarthrit in knapp der Hälfte der Fälle. Das auf LE-Zellen untersuchte Blut von 17 Kranken mit chronischer Polyarthrit zeigte in 2 Fällen vereinzelt diese Zellen. Der gleichzeitig ausgeführte Latex- γ -Globulin-Fixationstest war in 32 Fällen (66,6%) von chronischer Polyarthrit positiv, wobei hierunter 15 Fälle mit positiver DNS-Hämagglutination und 16 Fälle mit positiver DNS-Latexfixation waren. Die zusätzliche Untersuchung in einem Nukleoprotein-Latex-Schnelltest wies bei der chronischen Polyarthrit unter 16 Seren lediglich ein leicht positives Ergebnis auf, bei den Kollagenosen war von 7 Seren in 2 Fällen eine positive Reaktion festzustellen. Die Bedeutung solcher serologischen Befunde bei chronischer Polyarthrit und den sogenannten Kollagenkrankheiten im engeren Sinne, insbesondere dem LED, ist diagnostischer Natur; weitergehende Schlüsse erscheinen bisher nicht möglich.

Literatur

(1) Alexander, W. R. M., J. M. Bremmer and J. J. R. Duthie: Ann. Rheum. Dis. **19**, 338 (1960). — (2) Boyden,

S. V.: J. Exper. Me. **93**, 107 (1951). — (3) Bozicevieh, J., J. P. Nason and D. E. Kayhoe: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **103**, 636 (1960). — (4) Ceppellini, R., E. Polli and F. Celada: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **96**, 572 (1957). — (5) Christian, C. L., R. Mendez-Bryan and D. L. Larson: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **98**, 820 (1958). — (6) Deicher, H.: Klin. Wschr. **1960**: 104. — (7) Dörner, M., M. Enderlin, H. Spiegelberg und P. Miescher: Dtsch. med. Wschr. **1961**: 378 und 431. — (8) Fessel, W. J.: Ann. Rheum. Dis. **18**, 255 (1959). — (9) Frenger, W., und F. Scheiffarth: Int. Rheumat. Kongr. Rom 1961. — (10) Godman, H. C., and R. Bowser: Fed. Proc. **17**, 220 (1958). — (11) Gsell, O., und P. Miescher: Immunopathologie, Basel-Stuttgart **1959**: 468. — (12) Haserik, J. R., L. A. Lewis and D. W. Bortz: Amer. J. Med. Sci. **219**, 660 (1950). — (13) Henning, N., W. Frenger, F. Scheiffarth und A. Assaf: Zschr. Rheumaforsch. **21**, 13 (1962). — (14) Henning, N., und F. Scheiffahrt: Dtsch. med Wschr. **1960**: 133. — (15) Kievits, I. H., J. Goslings, H. R. E. Schuit and W. Hijmans: Ann. Rheum. Dis. **15**, 211 (1960). — (16) Kunkel, H. G., H. J. Müller-Eberhard, H. Fudenberg and T. B. Tomasi: J. Clin. Invest. **40**, 117 (1961). — (17) Lee, R. C., and W. V. Epstein: Arthr. Rheum. **3**, 41 (1960). — (18) Marmont, A.: Schweiz. med. Wschr. **1952**: 1111. — (19) Miescher, P.: Rapp. III. Congr. Int. Allergol., Paris **1958**: 537. — (20) Miescher, P., N. S. Cooper and B. Bencerraf: J. Immunol. **85**, 27 (1960). — (21) Miescher, P., and R. Straessle: Vox Sang. **2**, 283 (1957). — (22) Robbins, W. C., H. R. Holman, H. Deicher and H. G. Kunkel: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **96**, 575 (1957). — (23) Scheiffarth, F., und W. Frenger: Immunohämatalogie, Darmstadt 1961. — (24) Seligmann, M.: Rev. Franç. étud. clin. biol. **3**, 558 (1958). — (25) Seligmann, M.: Immunopathologie, Basel-Stuttgart **1959**: 402. — (26) Singer, J. M., and C. M. Plotz: Am. J. Med. **21**, 888 (1956) et **21**, 893 (1956). — (27) Vachtenheim, J., S. Valniček, V. Šmid und M. Salač: Zschr. ges. inn. Med. **1960**: 417.

Lebenslauf

Am 2. Juni 1933 wurde ich als Sohn des Dr. Sigismund Kulke und seiner Ehefrau Ilse zu Breslau geboren. Im Jahr 1939 trat ich in die Volksschule in Reichenbach im Eulengebirge ein. 1944 bestand ich die Aufnahmeprüfung der Oberschule Reichenbach im Eulengebirge. Nachdem ich infolge von Krankheit den Besuch der Oberschule längere Zeit unterbrechen mußte, legte ich 1955 an der Oberrealschule zu Schwabach die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1955/56 begann ich an der Universität Erlangen mit dem Studium der Medizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Sommersemester 1958 an der Universität Erlangen. Nach der Fortsetzung meines Medizinstudiums an der Universität Wien legte ich im Wintersemester 1961/62 an der Universität Erlangen das ärztliche Staatsexamen ab.

